

# Development of Synthetic Method of Chiral Building Blocks through Asymmetric Cross-Aldol Reaction by Organocatalyst

著者	安井 祐介
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第15588号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/58808">http://hdl.handle.net/10097/58808</a>

博士論文

Development of Synthetic Method of  
Chiral Building Blocks through  
Asymmetric Cross-Aldol Reaction  
by Organocatalyst

(有機触媒による不斉クロスアルドール反応を鍵とする  
キラルビルディングブロック合成法の開発)

安井 祐介

平成 25 年



Development of Synthetic Method of  
Chiral Building Blocks through  
Asymmetric Cross-Aldol Reaction  
by Organocatalyst

Yusuke Yasui

2013



## Acknowledgements

First and foremost, I would like to sincerely acknowledge my advisor, Prof. Yujiro Hayashi (Tohoku University) for his encouragement and guidance during not only this chemistry but also student life.

I am grateful to Dr. Hayato Ishikawa (Kumamoto University) and Dr. Itaru Sato (Tohoku University) for making many effective suggestions and discussions for this study.

I am particularly indebted to Dr. Shinya Handa (Tokyo University of Science), Dr. Kotaro Iwasaki (Tohoku University), Dr. Shuji Yamashita (Tohoku University), Dr. Martin J. Lear (Tohoku University) for their advises and supports.

I am grateful to co-workers of this study, Dr. Meryem Benohoud, Dr. Tatsuya Urushima, Mr. Tsuyoshi Kawamura, Mr. Masahiro Kojima, Mr. Yuta Kanda and Mr. Kento Ogata.

I am grateful to Dr. Kuppusamy Sankar, Dr. Nishant R. Gupta, Dr. Koji Ochiai, Dr. Hiroaki Gotoh, Dr. Tatsuya Urushima, Dr. Takahiko Ito and Mr. Yosuke Nishigaya for their kind help and suggestions.

My special thanks are also due to Mr. Daichi Okamura and classmates of Tokyo University of Science for their many help.

I would like to thank Mr. Takasuke Mukaiyama, Mr. Shigenobu Umemiya and all members of Hayashi laboratory.

Finally, this work was supported under the Fellowships from the Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) for Young Japanese Scientists, and they are gratefully acknowledged.

## Dedication

This dissertation is dedicated to my parent, Mr. Naoyuki Yasui and Mrs. Takako Yasui. Without their understanding, encouragement, and valuable support, this work would never been possible. I am deeply grateful to you.

## 論 文 目 次

Chapter 1. Introduction

Chapter 2. Asymmetric Aldol Reaction of Chloroacetaldehyde

Chapter 3. Asymmetric Aldol Reaction of  $\alpha$ -Alkyl- $\alpha$ -Oxo Aldehyde

Chapter 4. Asymmetric Aldol Reaction of Formaldehyde

Chapter 5. Asymmetric Aldol Reaction of Trifluoroacetaldehyde Ethyl Hemiacetal

Chapter 6. Asymmetric Aldol Reaction of Alkynyl Aldehyde

Chapter 7. Asymmetric Aldol Reaction of  $\alpha$ -Acetoxyimino Aldehyde

Chapter 8. Conclusion

## List of Publication

### Chapter 2

One-Pot Synthesis of Chiral  $\alpha$ -Substituted  $\beta,\gamma$ -Epoxy Aldehyde Derivatives through an Asymmetric Aldol Reaction of Chloroacetaldehyde

Hayashi, Y.; Yasui, Y.; Kawamura, T.; Kojima, M.; Ishikawa, H.

*Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2804.

### Chapter 3

Diarylprolinol in an asymmetric aldol reaction of an  $\alpha$ -alkyl- $\alpha$ -oxo aldehyde as an electrophile

Hayashi, Y.; Yasui, Y.; Kojima, M.; Kawamura, T.; Ishikawa, H.

*Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4570.

### Chapter 5

Diarylprolinol in the Direct Asymmetric Aldol Reaction of Trifluoromethylacetaldehyde Ethyl Hemiacetal with Aldehyde

Hayashi, Y.; Yasui, Y.; Kawamura, T.; Kojima, M.; Ishikawa, H.

*Synlett* **2011**, 485.

### Chapter 6

Diarylprolinol in an Asymmetric, Direct Cross-Aldol Reaction with Alkynyl Aldehydes

Hayashi, Y.; Kojima, M.; Yasui, Y.; Kanda, Y.; Mukaiyama, T.; Shomura, H.; Nakamura, D.; Ritmaleni, Sato, I.

*ChemCatChem* **2013**, *5*, 2887.



## Chapter 1. Introduction

不斉アルドール反応は天然物や医薬品に見られる光学活性  $\beta$ -ヒドロキシカルボニル化合物を与える重要な炭素-炭素結合形成反応である。また、有機触媒は環境に優しく、水や酸素に安定であるといった利点を有することから近年注目を集めている。

今回筆者は、これまでアルデヒド-アルデヒド間の不斉アルドール反応において実用的な報告例がほとんどない、クロロアセトアルデヒド(**3**)、2-オキソプロパナール(**4**)、ホルムアルデヒド(**5**)、トリフルオロアセトアルデヒドエチルヘミアセタール(**6**)、アルキニルアルデヒド **7** および  $\alpha$ -アセトキシイミノアルデヒド **8** を用いた不斉アルドール反応の開発を目的に研究に着手した。また、本反応を基盤とした有機合成上有用なキラルビルディングブロックの合成法の開発を目指した。

## Chapter 2. Asymmetric Aldol Reaction of Chloroacetaldehyde

クロロアセトアルデヒド(**3**)は水溶液中水和体として市販されており、もし水溶液を直接反応に用いることが出来れば有機合成上大きな利点となる。検討の結果、ジアリールプロリノール **2** を触媒として用いることでクロロアセトアルデヒド水溶液を直接用いた不斉アルドール反応が高いエナンチオ選択性で進行することが分かった。また本反応を利用することで、ワンポットでの光学活性エポキシド **9** 合成法を確立することにも成功した(Eq. 1)。

## Chapter 3. Asymmetric Aldol Reaction of $\alpha$ -Alkyl- $\alpha$ -Oxo Aldehyde

水溶液として市販されている 2-オキソプロパナール(**4**)を用いた不斉アルドール反応によって得られる  $\gamma$ -オキソ- $\beta$ -ヒドロキシアルデヒドは官能基変換容易な水酸基やカルボニル基を有した有用な合成中間体となる。検討の結果、本反応においても触媒 **2** が有効に作用し、目的の  $\alpha$ -ヒドロキシケトン **10** が高収率かつ高いエナンチオ選択性で得られることが分かった(Eq. 2)。また生成物の立体を利用したジアステレオ選択的な還元反応により、3 連続不斉中心を含む 1,2-ジオール **11**, **12** の合成を行った(Eq. 3, 4)。

## Chapter 4. Asymmetric Aldol Reaction of Formaldehyde

ホルムアルデヒド(**5**)を用いた不斉アルドール反応が進行すれば、カルボニル基の  $\alpha$  位に光学活性ヒドロキシルメチル基を導入する有用な手法になる。しかしながら、用いることが出来る基質に限りがあり、特にアルデヒドを求核剤として用いた反応例はほとんどない。今回著者は、本反応に触媒 **2** が有効に作用することを見出し、光学活性ヒドロキシメチル基を含む化合物 **13** の効率的な合成法を確立することに成功した(Eq. 5)。

## Chapter 5. Asymmetric Aldol Reaction of Trifluoroacetaldehyde Ethyl Hemiacetal

光学活性トリフルオロメチル基は医薬品に見られる重要な骨格である。一方、ヘミアセタール体として市販されているトリフルオロアセトアルデヒドエチルヘミアセタール(**6**)を用いた不斉

アルドール反応は、有用な不斉トリフルオロメチル化反応の一つである。今回著者は、触媒 **2** を用いた不斉アルドール反応により、光学活性トリフルオロ基を含む化合物 **14** の効率的な合成法を確立することに成功した(Eq. 6)。なお、本反応では、市販品のヘミアセタール体を直接用いることが出来るという合成上の利点を有する。

## Chapter 6. Asymmetric Aldol Reaction of Alkynyl Aldehyde

光学活性アルキニルアルコールは合成中間体として有用である。一方、アルキニルアルデヒド **7** を用いた不斉アルドール反応は光学活性アルキニルアルコールを合成する有用な手法になると考えられるが、これまでに直接的な不斉アルドール反応の報告例はなかった。検討の結果、触媒 **2** を用いることでアルキニルアルコール類 **15** を高いエナンチオ選択性で合成する手法を見出した(Eq. 7)。また本反応において、生成物のジアステレオ選択性 (*anti* : *syn*) が **7** の 3 位の置換基 R に依存するという興味深い知見が得られた。

## Chapter 7. Asymmetric Aldol Reaction of $\alpha$ -Acetoxymino Aldehyde

$\alpha$ -アセトキシイミノアルデヒド **8** を用いた不斉アルドール反応によって得られる  $\gamma$ -アセトキシイミノ- $\beta$ -ヒドロキシカルボニル化合物は、官能基変容易なアセトキシイミノ基を含む重要な合成中間体となる。検討の結果、プロリン(**1**)を触媒として用いることで **8** を用いた不斉アルドール反応が高いエナンチオ選択性で進行することが分かった。また、得られた化合物を利用したジアステレオ選択的な環化反応により、有機合成上有用な多置換 1,2-オキサジン **16** の効率的な合成法を見出すことにも成功した(Eq. 7)。

## Chapter 8. Conclusion

ジアリールプロリノール **2** を触媒として用いた不斉アルドール反応により、光学活性エポキシド **9**、 $\alpha$ -ヒドロキシケトン **10**、ヒドロキシシルメチル基やトリフルオロメチル基を含むキラルビルディングブロック **13**, **14** およびアルキニルアルコール **15** の効率的な合成法を見出すことに成功した。また、不斉アルドール反応を鍵とする多置換 1, 2 - オキサジン骨格合成法を確立できた。本手法は、天然物や医薬品合成における強力なツールになると考えている。

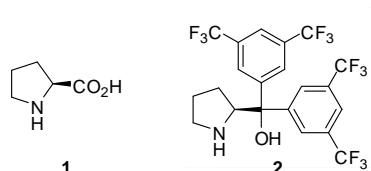


Figure 1. Organocatalysts

